

一个先天性眼外肌纤维化综合征家系的影像特征分析

徐莹,荆小娟

作者单位:(710003)中国陕西省西安市儿童医院眼科
作者简介:徐莹,女,本科,主治医师,研究方向:小儿眼科。
通讯作者:徐莹.dianer66@163.com
收稿日期:2012-06-25 修回日期:2012-08-14

Imaging features analysis of congenital fibrosis of extraocular muscles in a family

Ying Xu, Xiao-Juan Jing

Department of Ophthalmology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Ying Xu, Department of Ophthalmology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. dianer66@163.com

Received: 2012-06-25 Accepted: 2012-08-14

Abstract

• AIM: To study the imaging features of extraocular muscles (EOMs) and ocular motor nerves of a Chinese family with congenital fibrosis of extraocular muscles (CFEOM) by magnetic resonance imaging (MRI), and approach the etiopathogenesis of CFEOM to provide theory basis for the treatment of it.

• METHODS: In a autosomal dominant inheritance of CFEOM family, 2 cases of three generations were scanned by high resolution MRI, and 12 healthy people were selected as control group. Scanning method: orbital region were performed 3mm, T1-weighted imaging (T1WI); intracranial region were performed 1mm, 3D FIESTA imaging. The changes of EOMs and ocular motor nerves of two groups were compared.

• RESULTS: Compared to healthy people, the volumes of patients' 5 EOMs were smaller than those of control group, especially the superior rectus ($P < 0.05$). And diameters of ocular motor nerves (oculomotor nerve, abducent nerve) were smaller, too ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: The EOMs of patients with CFEOM are atrophied compared with that of healthy people, intracranial ocular motor nerves are dysplasia, which indicates that this disease can be caused by dysplasia of ocular motor nerves.

• KEYWORDS: congenital fibrosis of extraocular muscles; imaging; magnetic resonance image

Citation: Xu Y, Jing XJ. Imaging features analysis of congenital fibrosis of extraocular muscles in a family. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(9):1734-1738

摘要

目的:研究一个先天性眼外肌纤维化综合征(CFEOM)家

系,发病者眼外肌及眼运动神经的影像学特征,初步探索该病发病机制,为其治疗提供理论基础。

方法:对一个常染色体显性遗传病CFEOM1家系,三代3例患者进行高分辨率MRI扫描,随机抽取12个正常人作为对照组,扫描方法:眼眶部行3mm层厚、T1加权MRI扫描;颅内行1mm层厚、3D FIESTA扫描。比较两组眼外肌以及眼运动神经的变化。

结果:发病者5条眼外肌体积较正常对照组小,尤以上直肌明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);眼运动神经(动眼神经、外展神经)的颅内段截面积较正常对照组小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:CFEOM病患者各条眼外肌较正常人萎缩,颅内眼运动神经有发育不良。提示该病可能为眼运动神经核发育不良引起。

关键词:先天性眼外肌纤维化;影像学;磁共振

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.09.40

引用:徐莹,荆小娟.一个先天性眼外肌纤维化综合征家系的影像特征分析.国际眼科杂志2012;12(9):1734-1738

0 引言

先天性眼外肌纤维化综合征(congenital fibrosis of the extraocular muscles, CFEOM)是临床相对较少见的斜视类型,是一种单基因遗传疾病,常表现为常染色体显性或常染色体隐性遗传特性,因该病发病率低,约为1/230000^[1]。传统观念认为该病由眼外肌原发性纤维化所致,近来现代分子遗传学研究,提出了该病可能是一种神经源性疾病的理论,与动眼神经核或滑车神经核发育缺陷有关,从而继发肌原性的病变^[2]。目前国外对各个遗传家系及散发病例进行的遗传分析,发现CFEOM有多种遗传方式,确定了3种CFEOM基因座(FEOM1/FEOM2/FEOM3),据此将CFEOM分为3种类型:CFEOM1,CFEOM2,CFEOM3^[3,4]。CFEOM除了常见的临床表现外,还具有神经影像学的表现。一CFEOM1日本家系所有患者的MRI回报均有明显的椎管狭窄^[5],并提出FEOM1基因在动眼神经核的发育成熟过程中起重要作用的理论。Kim等^[6]对2例具有异常开散运动的CFEOM患者进行MRI研究显示均有双侧动眼神经发育不良,异常开散的受累侧外展神经缺失。亦有学者研究表明先天性眼外肌纤维化综合征患者具有明显影像学改变^[7]。由此可见神经系统影像学检查是CFEOM患者重要的首诊方法之一,对疾病的类型、病因、病情及预后深入的认识其重要作用。对临床工作中收集到的一个中国南方先天性眼外肌纤维化综合征家系进行临床及核磁共振(MRI)检查,研究发病者眼外肌及眼运动神经的影像学特征,初步探索该病发病机制,为其治疗提供理论基础。

1 对象和方法

1.1 对象 取自一个有遗传特性的先天性眼外肌纤维化

表1 患者临床资料

患者	性别	年龄(岁)	视力 (右/左)	眼位 (右/左)	眼球运动	上睑下垂* 下颌上举	被动牵 拉试验
II-1	男	60	0.2/0.25	外下斜/下斜位	双眼球各方向运动受限	+	+
III-1	女	29	0.6/0.8	下斜位/下斜位	双眼球各方向运动受限	+	+
III-2	男	27	0.5/0.2	下斜位/内下斜	双眼球各方向运动受限	++	+
IV-1	女	0.5	不能配合	内下斜/内下斜	双眼球各方向运动受限	++	+

注: *: 上睑下垂分度; +: 睑裂 6~8mm, ++: 睑裂 ≥3mm, +++: 睑裂 <3mm。

综合征家系, 四代共 11 人, 发病 5 例, 1 例已逝。另外随机抽取 12 名正常者行对照检查。典型的 CFEOM (CFEOM1) 诊断标准 (参照国内赵堪兴教授的标准^[8]): (1) 双眼先天性非进行性眼外肌麻痹; (2) 双眼上睑下垂; (3) 双眼第一眼位呈下转位, 上转不超过中线水平; (4) 被动牵拉试验阳性; 可有不同程度水平运动受限。实验仪器: Twin speed 1.5T 磁共振扫描仪及分析系统。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集

1.2.1.1 采集病史 采集家系患者基本资料: 包括详细的病史、既往史、手术史、外貌特征、发育状况。

1.2.1.2 眼科一般检查 视力、屈光状态、眼前节裂检、眼底检查, 并记录结果。

1.2.1.3 斜视检查 对家系中患病者进行斜视检查, 并记录其阳性体征。(1) 斜视度检查: 观察 9 个诊断眼位的斜视度。(2) 眼球运动检查: 观察双眼球各方向的运动情况, 是否受限及其程度。(3) 被动牵拉试验 (forced duction test): 表面麻醉, 用镊子夹持被检肌肉附着点或相应角巩膜缘处结膜, 向各方向牵拉眼球, 同时嘱受检者向眼球牵拉方向注视, 二者一致, 觉牵拉有阻力则为阳性。用以判断眼球受限是否由限制性因素引起。

1.2.2 影像学检查

1.2.2.1 检查对象 (1) 患病组: CFEOM 家系患病者 3 例 6 眼 (1 例因年龄太小未行 MRI 检查), 男 2 例, 女 1 例, 平均年龄 38.6 岁。(2) 正常对照组: 随机抽取正常健康者 12 名 24 眼进行对照检查, 其中男女各 6 人, 平均年龄 35.5 岁。

1.2.2.2 检查方法 采用美国 GE 公司 Twin speed 1.5T 磁共振扫描系统, 头部相控阵线圈, 观察两组间眼外肌及眼运动神经的 MRI 影像表现。(1) 眼眶部: 受试者佩戴透明面罩, 头部相控阵线圈, 仰卧位, 为减少运动伪影, 在受检者头部两侧放置沙袋使之固定。FRFSE 序列扫描眼眶横断面、冠状面及矢状面, 层厚 3mm, 层间距 0mm, 观察眼外肌情况。(2) 颅内眼运动神经: 受试者佩戴透明面罩, 头部相控阵线圈, 体位如前, 行 3D FIESTA 序列轴位扫描颅内眼运动神经, 层厚 1mm, 层间距 0mm。(3) 眼球-视神经平面的定位: 在矢状面上定两端, 一端经过眼球中心或晶状体中心, 另一端通过鞍背中心, 以该平面为中心平行地进行轴位扫描。

1.2.2.3 测量指标 (1) 眼外肌体积: 利用计算机分析系统对 MRI 图像进行测量并计算。在 MRI 图像上测量各个冠状层面内的眼外肌面积, 包括上直肌 (superior rectus muscle, SR)、下直肌 (inferior rectus muscle, IR)、内直肌 (medial rectus muscle, MR)、外直肌 (lateral rectus muscle, LR) 及上斜肌 (superior oblique muscle, SO), 各测量 3 次, 取其平均值。计算自眼球-视神经平面开始, 其后的各连

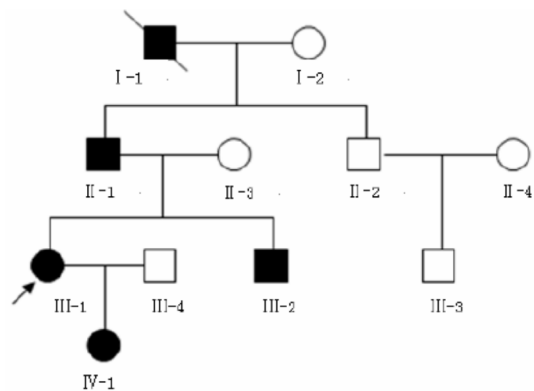


图1 系谱图。

续扫描平面上眼外肌体积的总和 (眶尖部分不计在内), 即表示为该条眼肌的体积。

(2) 眼运动神经 (动眼、外展、滑车神经) 截面积: 计算机系统测量正常组与患者组动眼及外展神经的直径, 各测量 3 次取平均值, 计算神经截面积大小, 两组间比较。因滑车神经走行细长, 未行统计。

统计学分析: 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理, 对两组计量资料进行正态性检验及 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CFEOM1 患者临床特征 本研究中所收集的 CFEOM 家系共 11 例, 发病 5 例, 其中 1 例逝世。发病者中男女比例为 1:1, 均为双眼发病。被动牵拉试验均为阳性。经遗传学系谱分析显示该家系具有常染色体显性遗传特征 (图 1)。家系中 4 例患者均具有先天性双眼上睑下垂、眼球各方向运动受限, 第一眼位固定于下转位, 上转不超过中线等典型的 CFEOM 临床特征, 各项临床检查记录见表 1。临床表现: II-1: 男, 60 岁, 自幼即有双眼上睑下垂, 下颌上举, 1979 年曾行双眼斜视矫正术 (具体术式不详), 临床症状改善不明显。右眼固定于外下方, 双眼球各方向运动受限, 被动牵拉试验阳性。III-1: 女, 29 岁, 先证者。自幼即有双眼上睑下垂, 双眼固定于下方, 下颌上举。3a 前曾于我院手术治疗, 术中见眼外肌菲薄, 病理报告眼肌纤维化。双眼球各方向运动受限, 被动牵拉试验阳性。III-2: 男, 27 岁, 自幼双眼上睑下垂, 下颌上举, 双眼球各方向运动受限, 被动牵拉试验阳性。IV-1: 女, 0.5 岁, 自幼双眼上睑下垂, 下颌上举, 双眼球各方向运动受限, 被动牵拉试验阳性。

2.2 影像学结果

2.2.1 眼外肌 眼眶部 MRI 结果直观地反应了患者各条眼外肌的大小及位置变化。结果可看出, 所有患者各条眼外肌截面积均有不同程度的减小, 在先证者 (III-1) 最为明显 (图 2~4)。计算上直肌、内直肌、下直肌、外直肌、上

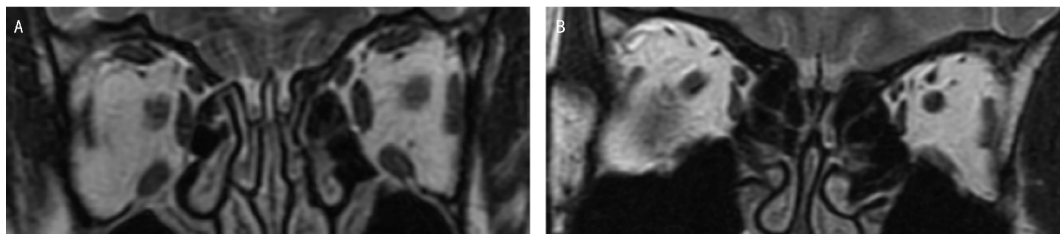


图2 MRI 冠状位图像(眼-视神经平面) A:正常;B:患者Ⅲ-1。

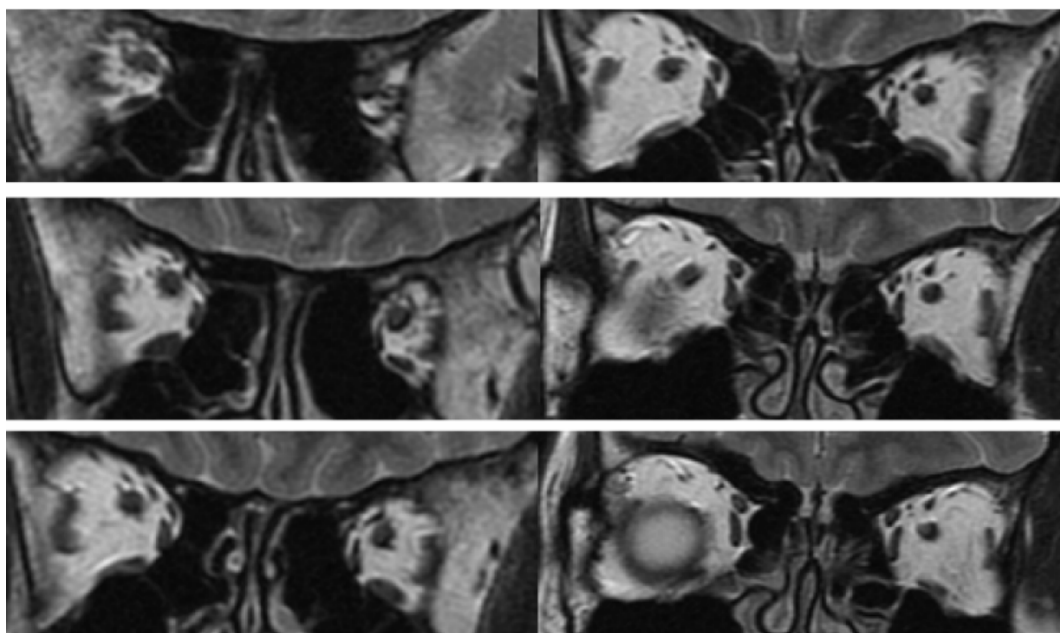


图3 冠状位各平面眼外肌 MRI 图像(Ⅲ-1)。

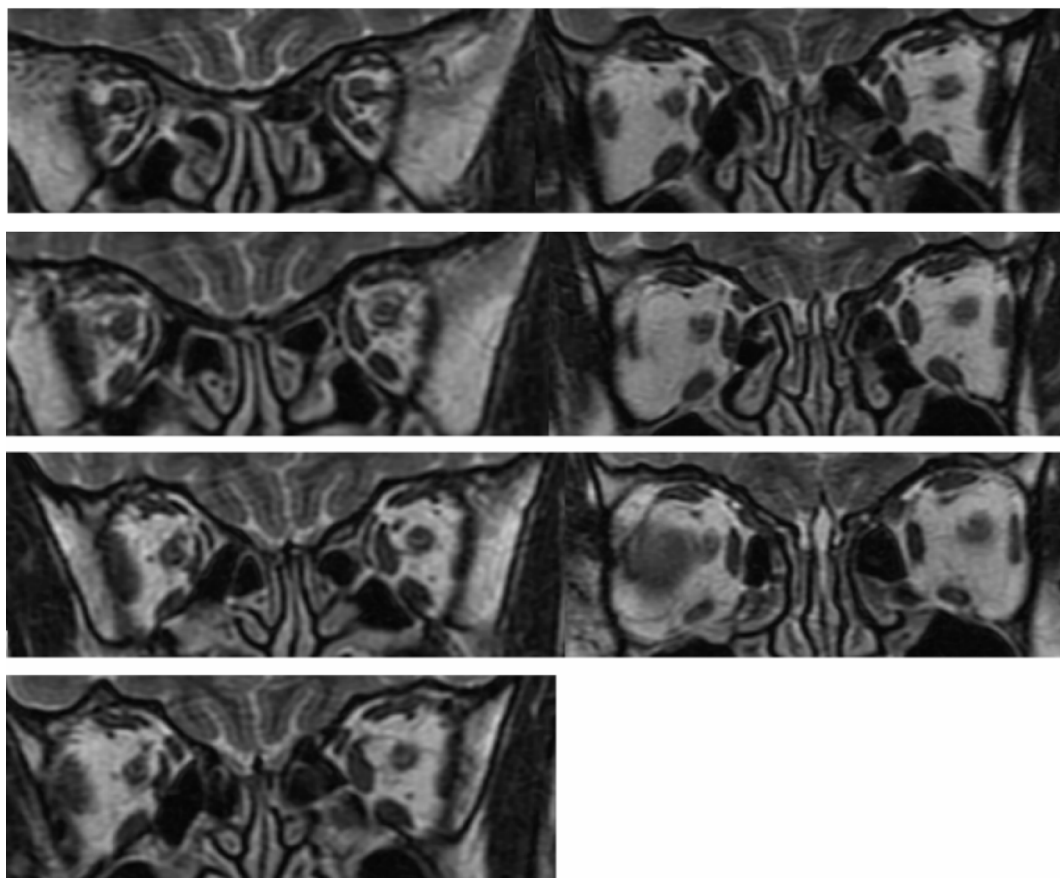


图4 冠状位各平面眼外肌 MRI 图像(正常)。

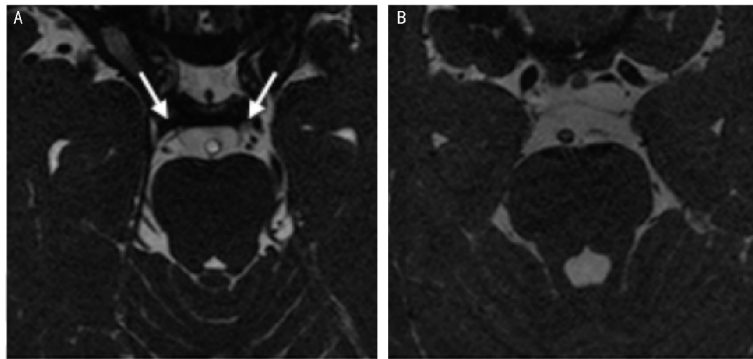


图5 CN-Ⅲ动眼神经(箭头所指)T2 加权 3D FIESTA 序列 1mm 层厚扫描脑桥平面 A:正常;B:患者。

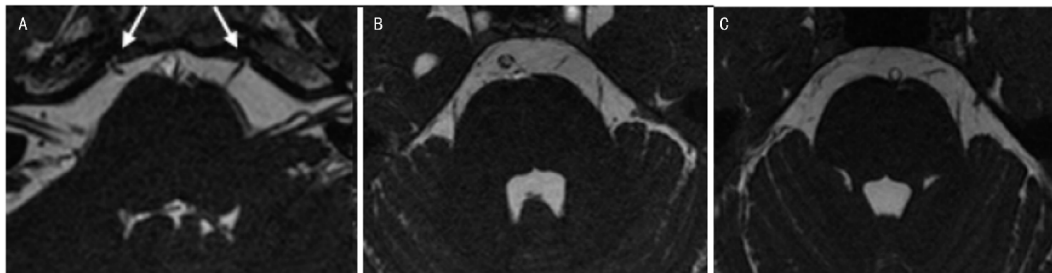


图6 CN-Ⅵ外展神经(箭头所指) A:正常;B:Ⅲ-1;C:Ⅲ-2。

斜肌各条眼外肌体积,患者分别为 $103.63 \pm 16.32, 202.21 \pm 18.30, 236.08 \pm 15.07, 297.21 \pm 22.79, 77.17 \pm 12.47 \text{mm}^3$, 与正常组 $316.69 \pm 15.61, 307.69 \pm 17.18, 327.69 \pm 22.44, 342.19 \pm 27.07, 128.06 \pm 15.25 \text{mm}^3$ 相比较,五条眼外肌体积均有减少,其中以上直肌最为显著,体积减少多达 60% 以上,两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而眼外肌的先天发育不良及后天萎缩可直接导致眼球运动障碍,本家系患者均有双眼球运动受限,第一眼位固定下斜位,考虑与眼外肌变化密切相关。

2.2.2 眼运动神经 颅内扫描 MRI 图像显示,CFEOM 患者动眼神经(CN-Ⅲ)及外展神经(CN-Ⅵ)直径变细或部分缺如(图 5,6),计算动眼神经及外展神经截面积,患者分别为 $0.51 \pm 0.08, 0.55 \pm 0.07 \text{mm}^2$,与正常组 $1.30 \pm 0.21, 1.30 \pm 0.13 \text{mm}^2$ 相比,截面积明显变小,两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 先天性眼外肌纤维化综合征家系的临床表现 本研究中的 CFEOM 家系的系谱图见图 1,对其系谱分析如下:(1)家系 4 代中每代均有患者出现,患者子女中男女均有发病,男女比例大致相同;(2)患者双亲中均有一方患病,致病基因传给下一代;(3)正常父母的子女不发病。该遗传特征符合常染色体显性遗传规律^[9]。临床检查发现家系中每例患者均表现为双眼先天性眼外肌麻痹、上睑下垂、双眼球各方向运动受限,且上转不超过中线,被动牵拉试验阳性等,符合 CFEOM1 的典型临床表现,故经遗传学调查及临床检查,证明本研究中患者为 CFEOM1 型,该家系属于 CFEOM1 家系^[10]。

家系调查和系谱分析是判断单基因遗传疾病遗传方式最常用和简便的方法,CFEOM 作为一种单基因遗传疾病,其遗传方式目前公认有 3 种,即常染色体显性及不完全显性遗传、常染色体隐性遗传,每一种遗传方式均有其特殊的遗传特征。(1)常染色体完全显性遗传的特征:患者在三代以上的系谱中连续出现;患者双亲中有一方患

病,致病基因传给下一代;患者子女中男女均有发病,机会均等;正常父母的子女不发病。(2)常染色体不完全显性遗传的特征:杂合子中的显性基因和隐性基因均得到一定程度的表达,致家系中患者的临床表现程度各异。(3)常染色体隐性遗传的特征:患者双亲均正常,但均为携带者;系谱中发病者为非连续传递;男女发病机会均等;近亲婚配可使发病率显著上升。家系调查及系谱分析中,应注意在询问病史时做到认真详细,无遗漏。

目前国外对各个遗传家系及散发病例进行了遗传学及基因连锁分析已证明有 3 种 CFEOM 基因座 (FEOM1/FEOM2/FEOM3) 与该病相关,据此将 CFEOM 分为 3 种临床类型:即 CFEOM1,CFEOM2,CFEOM3^[3]。CFEOM1 型即典型的 CFEOM 是最常见的类型,至今已有许多 CFEOM1 家系被报道,家系患者均表现为常染色体显性遗传和 100% 的外显率。患者的临床表型轻度各异,主要临床表现为:先天性非进行性双眼上睑下垂、眼外肌麻痹;眼球下转位固定,不能上转或上转不超中线;不同程度的水平运动受限;被动牵拉试验阳性;另外,部分患者可有屈光不正、眼球震颤、弱视、双眼单视功能缺乏等表现。CFEOM2 是常染色体隐性遗传疾病,受累患者均有双眼上睑下垂,眼球部分或完全固定于外转位,表现为固定性外斜,眼球随意运动缺乏等,伴或不伴有上斜视或下斜视。CFEOM3 是常染色体显性遗传疾病,临床表型各异,且可能是不完全外显率,严重受累者具有表现各异的上睑下垂、眼球固定向外下方注视、双侧非进展性眼球运动受限、限制性眼肌麻痹等,基本符合 CFEOM1 的典型表现特征;轻度者眼位基本正常,但是会伴有垂直方向的注视受限;中度者可有双眼非对称性病变,一眼表现严重而另一眼受累程度较轻。由于 CFEOM 家系患者的临床表现存在地域及人种的差异,本实验报道了中国一个南方 CFEOM1 家系,符合典型的 CFEOM1 的临床表现,丰富了国内外研究资料。

3.2 先天性眼外肌纤维化综合征的病因探讨 从研究结果可看出:与正常组相比,家系患者颅内眼运动神经(动

眼神经、外展神经)明显变细,截面积大小与正常组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),提示眼运动神经明显发育不良;由其支配的眼外肌体积均明显减小,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),提示患者眼外肌均有不同程度的萎缩。Engle 等的遗传学研究证明,CFEOM1 与 FEOM1 基因座相连锁,定位于 12 染色体着丝粒附近区域;Uyama 等报道指出 FEOM1 基因在眼运动神经核的发育成熟过程中起着重要作用^[11]。本研究中的家系即为 CFEOM1 家系,故患者的致病与 FEOM1 基因相连锁,该家系中患者动眼神经及外展神经支配的眼外肌均发生病变,并有神经本身发育不良,且患者有相应的临床表现,提示可能存在眼运动神经核发育不良,从而继发眼运动神经及眼外肌的病变。关于 CFEOM1 的病因研究仍在进行中。最初对麻痹的眼外肌进行病理学检查发现纤维结缔组织,故认为 CFEOM 是一种原发性肌肉纤维紊乱;然而目前大量的临床及神经病理学研究认为,该病是部分或全部的眼运动神经及其支配肌肉的异常所引起。但由于确切的发病机制不清,对于 CFEOM 是肌源性疾病还是神经源性疾病继发肌源性改变,仍没有统一的意见。本研究采用影像学方法,试图寻找该病为神经源性的最直接证据。研究结果表明,患者动眼神经及外展神经有不同程度发育不良,眼外肌有不同程度的萎缩,研究结果对于该病可能为神经源性提供了有力的依据。

参考文献

1 Reck AC, Manners R, Hatchwell E. Phenotypic heterogeneity may occur in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Br J Ophthalmol*

1998;82(6):676-679

2 Engle EC, Goumnerov BC, McKeown CA, et al. Oculomotor nerve and muscle abnormalities in congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ann Neurol* 1997;41(3):314-325

3 Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet* 2003;72(6):1565-1570

4 Yazdani A, Traboulsi EI. Classification and management of patients with congenital fibrosis of the extraocular muscles. *Ophthalmology* 2004;111(5):1035-1042

5 Uyama E, Yamada K, Kawano H, et al. A Japanese family with FEOM1-linked congenital fibrosis of the extraocular muscles type 1 associated with spinal canal stenosis and refinement of the FEOM1 critical region. *Neuromuscul Disord* 2003;13(6):472-478

6 Kim JH, Hwang JM. Hypoplastic oculomotor nerve and absent abducens nerve in congenital fibrosis syndrome and synergistic divergence with Magnetic Resonance Imaging. *Ophthalmology* 2005;112(4):728-732

7 Joseph LD, Robert AC, Elizabeth CE. Magnetic Resonance Imaging evidence for widespread orbital dysinnervation in congenital fibrosis of extraocular muscles due to mutations in KIF21A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(2):530-539

8 赵晨,陆莎莎,赵堪兴. 先天性广泛眼外肌纤维化综合征一家系的连锁分析和候选基因研究. *中华眼科杂志* 2005;41(7):594-599

9 左伋. 医学遗传学. 北京:人民卫生出版社 2001:48-50

10 Engle EC. The molecular basis of the congenital fibrosis syndromes. *Strabismus* 2002;10(2):125-128

11 Sener EC, Lee BA, Turgut B, et al. A clinical variant fibrosis syndrome in a Turkish family maps to the CFEOM1 locus on chromosome

12. *Arch Ophthalmol* 2000;118(8):1090-1097